

Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia omdleń (2018) — uzupełniające dane

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. rozpoznawania i leczenia omdleń

Opracowane ze szczególnym udziałem Europejskiego Stowarzyszenia Zaburzeń Rytmu Serca (EHRA)

Poparcie: Europejska Akademia Neurologii (EAN, European Academy of Neurology), Europejska Federacja Towarzystw Autonomicznego Układu Nerwowego (EFAS, European Federation of Autonomic Societies), Europejska Federacja Medycyny Wewnętrznej (EFIM, European Federation of Internal Medicine), Europejska Unia Towarzystw Medycyny Geriatrycznej (EUGMS, European Union Geriatric Medicine Society), Europejskie Towarzystwo Medycyny Stanów Nagłych (EuSEM, European Society of Emergency Medicine)

Autorzy/Członkowie Grupy Roboczej: Michele Brignole*, przewodniczący (Włochy), Angel Moya*, współprzewodniczący (Hiszpania), Frederik J. de Lange (Holandia), Jean-Claude Deharo (Francja), Perry M. Elliott (Wielka Brytania), Alessandra Fanciulli (Austria), Artur Fedorowski (Szwecja), Raffaello Furlan (Włochy), Rose Anne Kenny (Irlandia), Alfonso Martín (Hiszpania), Vincent Probst (Francja), Matthew J. Reed (Wielka Brytania), Ciara P. Rice (Irlandia), Richard Sutton (Monako), Andrea Ungar (Włochy), J. Gert van Dijk (Holandia)

***Autorzy, do których należy kierować korespondencję:**

Michele Brignole, Department of Cardiology, Ospedali Del Tigullio, Via Don Bobbio 25, IT-16033 Lavagna, (GE) Italy, tel.: +39 0185 329 567, faks: +39 0185 306 506, e-mail: mbrignole@asl4.liguria.it
Angel Moya, Arrhythmia Unit, Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, ES-08035 Barcelona, Spain, tel.: +34 93 2746166, faks: +34 93 2746002, e-mail: amoyamitjans@gmail.com

Recenzentów dokumentu z ramienia Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) oraz ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

¹Reprezentujący EAN

²Reprezentujący EFIM

³Reprezentujący EuSEM

Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w opracowaniu niniejszego dokumentu

Stowarzyszenia ESC: *European Heart Rhythm Association* (EHRA)

Rady ESC: ds. pielęgniarstwa kardiologicznego i pokrewnych profesji (*Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*), ds. praktyki kardiologicznej (*Council for Cardiology Practice*), ds. podstawowej opieki zdrowotnej w medycynie układu sercowo-naczyniowego (*Council on Cardiovascular Primary Care*)

Grupy Robocze ESC: ds. chorób mięśnia sercowego i osierdzia (*Myocardial and Pericardial Diseases*)

Niniejsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma „*European Heart Journal*” i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC (journal.permissions@oxfordjournals.org).

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub rekomendacjami wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników służby zdrowia, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, dokonując oceny klinicznej, a także określając i realizując medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników służby zdrowia za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z jego opiekunem. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników służby zdrowia z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez właściwe organizacje ds. zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania w przypadku każdego pacjenta w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach służby zdrowia spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

© The European Society of Cardiology 2018. Wszelkie prawa zastrzeżone

Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org

Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusik; konsultowali: prof. dr hab. n. med. Piotr Kulakowski, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Anetta Undas

Recenzenci dokumentu: Adam Torbicki, koordynator recenzji z ramienia CPG (Polska), Javier Moreno, koordynator recenzji z ramienia CPG (Hiszpania), Víctor Aboyans (Francja), Stefan Agewall (Norwegia), Riccardo Asteggiano (Włochy), Jean-Jacques Blanc (Francja), Natan Bornstein¹ (Izrael), Serge Boveda (Francja), Héctor Bueno (Hiszpania), Haran Burri (Szwajcaria), Antonio Coca (Hiszpania), Jean-Philippe Collet (Francja), Giorgio Costantino² (Włochy), Ernesto Díaz-Infante (Hiszpania), Victoria Delgado (Holandia), Faas Dolmans (Holandia), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Jacek Gajek (Polska), Gerhard Hindricks (Niemcy), Josef Kautzner (Republika Czeska), Juhani Knuuti (Finlandia), Piotr Kułakowski (Polska), Ekaterini Lambrinou (Cypr), Christophe Leclercq (Francja), Philippe Mabo (Francja), Carlos A. Morillo (Kanada), Massimo Francesco Piepoli (Włochy), Marco Roffi (Szwajcaria), Win K. Shen (USA), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Martin Stockburger (Niemcy), Peter Vanbrabant³ (Belgia), Stephan Windecker (Szwajcaria), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w powstanie niniejszych wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem www.escardio.org/guidelines.

Słowa kluczowe: wytyczne, omdlenie, przemijająca utrata przytomności, omdlenie wazowagalne, omdlenie odruchowe, hipotensja ortostaticzna, omdlenie kardiogenne, nagły zgon sercowy, badanie elektrofizjologiczne, długotrwałe monitorowanie EKG, test pochyleniowy, masaż zatoki szyjnej, stymulacja serca, wszczepialny kardiowerter-defibrylator, ośrodek diagnostyki i leczenia omdleń (*syncope unit*), szpitalna izba przyjęć/oddział ratunkowy

Spis treści

— uzupełniające dane

Dodatkowa tabela 1. Częstość występowania przyczyn omdlenia zależnie od wiekuS3

Dodatkowa tabela 2. Częstość występowania przyczyn omdlenia w populacji ogólnej wśród pacjentów trafiających do szpitalnych izb przyjęć/na oddziały ratunkowe oraz w ośrodkach specjalistycznychS4

Dodatkowa tabela 3. Stratyfikacja ryzyka podczas oceny wstępnej w prospektywnych badaniach populacyjnychS5

Dodatkowa tabela 4. Częstość przyjęć do szpitala oraz oszacowana łączna częstość występowania poważnych incydentów w obserwacji krótkoterminowej (do 7–30 dni) u pacjentów trafiających do szpitalnej izby przyjęć z powodu przemijającej utraty przytomności (TLOC)...S6

Dodatkowa tabela 5. Metaanaliza randomizowanych prób klinicznych, w których porównano wartość strategii

diagnostycznej opartej na zastosowaniu wszczepialnego rejestratora pętlowego EKG (ILR) oraz konwencjonalnej strategii u pacjentów z niewyjaśnionym omdleniemS7

Dodatkowa tabela 6. Wyniki stosowania wszczepialnego rejestratora pętlowego EKG (ILR) u pacjentów z niewyjaśnionym omdleniem i blokiem odnogi pęczka HisaS7

Dodatkowa tabela 7. Wyniki stosowania wszczepialnych rejestratorów pętlowych EKG (ILR) u pacjentów z podejrzaną, ale niepotwierdzoną padaczkąS7

Dodatkowa tabela 8. Wyniki stosowania wszczepialnych rejestratorów pętlowych EKG (ILR) u pacjentów z niewyjaśnionymi upadkamiS8

Dodatkowa tabela 9. Stymulacja serca u pacjentów z omdleniem — porównanie wyników w różnych sytuacjach klinicznych.....S8

Dodatkowa tabela 10. Nawroty omdlenia u pacjentów pozostawionych bez leczenia (z wyjątkiem edukacji i modyfikacji stylu życia) po ocenie diagnostycznejS9

Dodatkowa tabela 1. Częstość występowania przyczyn omdlenia zależnie od wieku

Wiek	Źródło	Omdlenie odruchowe (%)	Hipotensja ortostatyczna (%)	Przyczyny sercowe (%)	TLOC inna niż omdlenie (%)	Niewyjaśnione (%)	Miejsce zbierania danych
< 40 lat	Olde Nordkamp [1]	51	2,5	1,1	18	27	IP/SOR i oddział dla pacjentów z bólem w klatce piersiowej (<i>chest pain unit</i>)
40–60 lat	Olde Nordkamp [1]	37	6	3	19	34	IP/SOR i oddział dla pacjentów z bólem w klatce piersiowej (<i>chest pain unit</i>)
< 65 lat	Del Rosso [2]	68,5	0,5	12	–	19	Oddział kardiologiczny
> 60/65 lat	Del Rosso [2]	52	3	34	–	11	Oddział kardiologiczny
	Ungar [3]	62	8	11	–	14	Oddział geriatryczny
	Olde Nordkamp [1]	25	8,5	13	12,5	41	IP/SOR i oddział dla pacjentów z bólem w klatce piersiowej (<i>chest pain unit</i>)
> 75 lat	Ungar [3]	36	30	16	–	9	Oddział geriatryczny. Uwaga: u dalszych 8% pacjentów etiologia była wieloczynnikowa lub związana z lekami

IP/SOR — szpitalna izba przyjęć/oddział ratunkowy; TLOC — przemijająca utrata przytomności

Dodatkowa tabela 2. Częstość występowania przyczyn omdlenia w populacji ogólnej, wśród pacjentów trafiających do szpitalnych izb przyjęć/na oddziały ratunkowe oraz w ośrodkach specjalistycznych

Miejsce zbierania danych	Źródło	Omdlenie odruchowe (%)	Hipotensja ortostatyczna (%)	Przyczyny sercowe (%)	TLOC inna niż omdlenie (%)	Niewyjaśnione (%)	Uwagi
Populacja ogólna	Badanie z Framingham [4]	21	9,4	9,5	9	37	Średni wiek w momencie włączenia do badania 51 ± 14 lat, wyłącznie nastolatków. Inne przyczyny omdlenia (leki itd.) stwierdzono u 14,3% populacji. Ponadto 44% populacji nie zgłosiło się do lekarza
Szpitalna izba przyjęć/oddział ratunkowy	Ammirati [5]	35	6	21	20	17	
	Sarasin [6]	38 ^a	24 ^a	11	8	19	
	Blanc [7]	48	4	10	13	24	
	Disertori [8]	45	6	11	17	19	
	Olde Nordkamp [1]	39	5	5	17	33	
	Zakres	35–48	4–24	5–21	8–20	17–33	
Wyspecjalizowany ośrodek diagnostyki i leczenia omdleń	Alboni [9]	56	2	23	1	18	W ramach oddziału kardiologicznego
	Chen [10]	56	6	37	3	20	W ramach oddziału kardiologicznego. Suma odsetków procentowych > 100%, ponieważ u 18,4% pacjentów rozpoznano > 1 przyczynę
	Shen [11]	65	10	6	2	18	W ramach szpitalnej izby przyjęć/oddziału ratunkowego
	Brignole [12]	65	10	13	6	5	Wieloośrodkowe badanie obejmujące 19 ośrodków diagnostyki i leczenia omdleń, z pacjentami kierowanymi ze szpitalnych izb przyjęć/oddziałów ratunkowych i wystandaryzowaną ścieżką diagnostyczną (interaktywne oprogramowanie wspierające podejmowanie decyzji i centralne monitorowanie)
	Ammirati [13]	73	1	6	2	18	Pacjenci kierowani w trybie ambulatoryjnym
	Zakres	56–73	1–10	6–37	1–6	5–20	

TLOC — przemijająca utrata przytomności

^aPewne różnice definicji diagnostycznych

Dodatkowa tabela 3. Stratyfikacja ryzyka podczas oceny wstępnej w prospektywnych badaniach populacyjnych

Badanie	Czynniki ryzyka	Skala	Punkty końcowe	Wyniki (kohorta walidacyjna)
San Francisco [14]	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowe EKG Zastoinowa niewydolność serca Duszność Hematokryt < 30% BP skurczowe < 90 mm Hg 	Bez ryzyka: 0 czynników Ryzyko ≥ 1 czynnik	Poważne incydenty w ciągu 7 dni	Czułość 98%, swoistość 56%
Martin i wsp. [15]	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowe EKG Arytmia komorowa w wywiadach Zastoinowa niewydolność serca w wywiadach Wiek > 45 lat 	0–4 (1 pkt za każdy czynnik)	Roczne ryzyko ciężkiej arytmii lub zgonu z przyczyn arytmicznych	0 pkt. — 0% 1 pkt — 5% 2 pkt. — 16% 3 lub 4 pkt. — 27%
OESIL [16]	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowe EKG Choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadach Brak objawów prodromalnych Wiek > 65 lat 	0–4 (1 pkt za każdy czynnik)	Umieralność ogólna w ciągu roku	0 pkt. — 0% 1 pkt. — 0,6% 2 pkt. — 14% 3 pkt. — 29% 4 pkt. — 53%
EGSYS [17]	<ul style="list-style-type: none"> Kołatanie serca przed omdleniem (+ 4) Nieprawidłowe EKG i/lub choroba serca (+ 3) Omdlenie podczas wysiłku (+ 3) Omdlenie w pozycji leżącej (+2) Autonomiczne objawy prodromalne^a (–1) Czynniki predysponujące i/lub wywołujące^b (–1) 	Suma punktów dodatnich i ujemnych	Umieralność ogólna w ciągu 2 lat Prawdopodobieństwo omdlenia kardiogenego	< 3pkt. — 2% ≥ 3 pkt. — 21% < 3 pkt. — 2% 3 pkt. — 13% 4 pkt. — 33% > 4 pkt. — 77%
ROSE [18]	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie BNP ≥ 300 pg/ml Bradykardia (częstość rytmu serca ≤ 50/min) Krew utajona w kale Hemoglobina ≤ 90 g/l Ból w klatce piersiowej związany z omdleniem Załamki Q w EKG Wysycenie hemoglobiny tlenem ≤ 94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym 	Bez ryzyka: 0 czynników Ryzyko ≥ 1 czynnik	Ryzyko poważnego incydentu lub zgonu w ciągu miesiąca (taki incydent wystąpił u 7,1% pacjentów)	Czułość 87%, swoistość 65%, ujemna wartość predykcyjna 98%
Badanie kanadyjskie [19]	<ul style="list-style-type: none"> Skłonność do występowania objawów prodromalnych (–1) Choroba serca w wywiadach (+1) BP skurczowe < 90 lub > 180 mm Hg (+2) Zwiększone stężenie troponiny (+2) Oś zespołu QRS < –30° lub > 100° (+1) Czas trwania QRS > 130 ms (+1) QTc > 480 ms (+2) Rozpoznanie omdlenia wazowagalnego w izbie przyjęć (–2) Rozpoznanie omdlenia kardiogenego w izbie przyjęć (+2) 	Suma punktów dodatnich i ujemnych (od –3 do +11)	Ryzyko poważnego incydentu w ciągu 30 dni	Od 0,4% dla wyniku –3 pkt. do 84% dla wyniku +11 pkt.

W tej tabeli przedstawiono kilka różnych badań, w których oceniano wpływ różnych parametrów klinicznych na wyniki obserwacji pacjentów z omdleniem. W sumie stwierdzono, że nieprawidłowy EKG, starszy wiek oraz dane wskazujące na chorobę serca wskazują na gorsze rokowanie w ciągu 1–2 lat obserwacji BNP — peptyd natriuretyczny typu B; BP — ciśnienie tętnicze; EKG — elektrokardiogram; EGSYS — *Evaluation of Guidelines in Syncope Study*; OESIL — *Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio*; ROSE — *Risk Stratification Of Syncope in the Emergency Department*; QTc — skorygowany odstęp QT

^aNudności/wymioty

^bGorące, zatloczone miejsce/długotrwała pionizacja/strach, ból lub emocje

Dodatkowa tabela 4. Częstość przyjęć do szpitala oraz oszacowana łączna częstość występowania poważnych incydentów w obserwacji krótkoterminowej (do 7–30 dni) u pacjentów trafiających do szpitalnej izby przyjęć z powodu przemijającej utraty przytomności (TLOC)

Autor, rok, kraj	Pacjenci z TLOC, n	Pacjenci przyjęci do szpitala, n (%)	Częstość zgonów w ciągu 7–30 dni, n (%)	Poważny incydent nieprowadzący do zgonu ^a w ciągu 7–30 dni, n (%)	Poważny incydent nieprowadzący do zgonu ^a w ciągu 7–30 dni, stwierdzony na IP/SOR, n (%)	Poważny incydent prowadzący do zgonu ^a w ciągu 7–30 dni, stwierdzony po początkowej wizycie, n (%)
Brignole 2006 [20], Włochy	465	178 (38)	6 (1,3)	bd	bd	bd
Costantino 2008 [21], Włochy	676	218 (32)	5 (0,7)	36 (5,3)	bd	bd
Ungar 2016 [22], Włochy	295	92 (31)	1 (0,3)	bd	bd	21 (7,1)
Reed 2010 [18], Wielka Brytania	1100	541 (49)	17 (1,5)	79 (7,2)	bd	bd
Quinn 2004 [23], Stany Zjednoczone	684	376 (55)	5 (0,7)	79 (11,5)	bd	bd
Quinn 2006 [14], Stany Zjednoczone	760	448 (59)	3 (0,4)	108 (14,2)	54 (7,1)	54 (7,1)
Grossman 2007 [24], Stany Zjednoczone	293	201 (69)	7 (2,4)	61 (21)	56 (19)	12 (4,1)
Birnbaum 2008 [25], Stany Zjednoczone	713	613 (86)	4 (0,6)	57 (8,0)	32 (4,5)	25 (3,5)
Sun 2007 [26], Stany Zjednoczone	477	277 (58)	bd	56 (11,7)	40 (8,6)	16 (3,4)
Schladenhaufen 2008 [27], Stany Zjednoczone	517	312 (60)	5 (1,0)	98 (19)	80 (15,5)	18 (3,4)
Daccarett 2011 [28], Stany Zjednoczone	254	118 (46)	1 (0,4)	15 (5,9)	8 (3,1)	7 (2,8)
Thiruganasambanda-moorthy 2013 [29], Kanada	505	62 (12)	5 (1,0)	49 (9,7)	22 (4,4)	27 (5,3)
Thiruganasambanda-moorthy 2015 [30], Kanada	3662 ^b	474 (13)	31 (0,9)	345 (10,3)	225 (6,7)	120 (3,6)
Mediana (rozstęp międzykwartylowy) (%)		49 (3259)	0,8 (0,6–1,1)	10,3 (7,6–13,0)	6,9 (4,5–10,3)	3,6 (3,4–5,3)

bd — brak danych; IP/SOR — szpitalna izba przyjęć/oddział ratunkowy

^aPoważny incydent nieprowadzący do zgonu definiowano na ogół jako istotne nowe rozpoznanie, pogorszenie stanu klinicznego, nawracające poważne obrażenia lub istotną interwencję terapeutyczną

^bŁączna liczba pacjentów, w tym dane z 30-dniowej obserwacji u 3365 pacjentów

Dodatkowa tabela 5. Metaanaliza randomizowanych prób klinicznych, w których porównano wartość strategii diagnostycznej opartej na zastosowaniu wszczepialnego rejestratora pętlowego EKG (ILR) oraz konwencjonalnej strategii u pacjentów z niewyjaśnionym omdleniem

Badanie	Grupa ILR, n/N (%)	Grupa kontrolna, n/N (%)	Względne prawdopodobieństwo	95% CI	p
RAST 2001 [31]	14/27 (52)	6/30 (20)	2,6	1,2–5,8	0,01
EaSyAS 2006 [32]	43/101 (43)	7/97 (7)	5,9	2,8–12	0,001
Da Costa 2013 [33]	15/41 (37)	4/37 (11)	3,4	1,2–9,3	0,01
FRESH 2014 [34]	18/39 (46)	2/39 (5)	9,0	2,2–36	0,001
EaSyAS II 2016 [35]	62/125 (50)	21/121 (17)	2,9	1,9–4,4	0,001
Łącznie	152/333 (46)	40/324 (12)	3,6	2,4–5,3	0,001

Test heterogenności: $p = 0,26$ CI — przedział ufności; EaSyAS — *Eastbourne Syncope Assessment Study*; FRESH — *French Study on Implantable Holter Recorders in Syncope*; RAST — *Randomized Assessment of Syncope Trial***Dodatkowa tabela 6.** Wyniki stosowania wszczepialnego rejestratora pętlowego EKG (ILR) u pacjentów z niewyjaśnionym omdleniem i blokiem odnogi pęczka Hisa

	Liczba pacjentów z ILR, n	Incydent udokumentowany za pomocą ILR, n	Arytmia udokumentowana za pomocą ILR, n	Blok przedsionkowo-komorowy udokumentowany za pomocą ILR, n	Bez incydentu udokumentowanego za pomocą ILR, n
Brignole 2001 [36]	52	24	22	12	28
Moya 2011 [37]	108	52	45	36	56
Da Costa 2013 [33]	41	15	15	11	26
Łącznie	201	91 (45%)	82 (41%)	59 (29%)	110 (55%)

Dodatkowa tabela 7. Wyniki stosowania wszczepialnych rejestratorów pętlowych EKG (ILR) u pacjentów z podejrzaną, ale niepotwierdzoną padaczką

	Liczba pacjentów z ILR, n	Incydent udokumentowany za pomocą ILR	Arytmia udokumentowana za pomocą ILR	Bez incydentu udokumentowanego za pomocą ILR
Simpson 2000 [38]	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Kanjwal 2009 [39]	3	3 (100%)	3 (100%)	0 (0%)
Zaidi 2000 [40]	10	2 (20%)	2 (20%)	9 (80%)
Ho 2006 [41]	14	6 (43%)	0 (0%)	8 (57%)
Petkar 2012 [42]	103	69 (67%)	28 (27%)	34 (33%)
Maggi 2014 [43]	28	17 (61%)	8 (29%)	11 (39%)
Łącznie	159	98 (62%)	41 (26%)	61 (38%)

Dodatkowa tabela 8. Wyniki stosowania wszczepialnych rejestratorów pętlowych EKG (ILR) u pacjentów z niewyjaśnionymi upadkami

	Liczba pacjentów z ILR, n	Incydent udokumentowany za pomocą ILR, n (%)	Diagnostyczna arytmia udokumentowana za pomocą ILR, n (%)	Bez incydentu udokumentowanego za pomocą ILR, n (%)
Armstrong 2003 [44]	6	3 (50)	1 (15)	3 (50)
Ryan 2010 [45]	71	48 (68)	3 (4)	23 (32)
Maggi 2014 [43]	29	16 (55)	7 (24)	13 (45)
Bhangu 2016 [46]	70	56 (80)	14 (20)	14 (20)
Łącznie	176	123 (70)	25 (14)	53 (36)

Dodatkowa tabela 9. Stymulacja serca u pacjentów z omdleniem — porównanie wyników w różnych sytuacjach klinicznych

Sytuacja	Narzędzie diagnostyczne	Omdlenie w mechanizmie bradykardii	Ponowne wystąpienie omdlenia podczas stymulacji	Piśmiennictwo
Udokumentowany napadowy blok AV	EKG (standardowe lub długotrwałe monitorowanie)	Wykazane	1% po 5 latach 0% po 4 latach ^a 0% po 3,5 roku 7% po 5 latach	Aste [47] Brignole [48] Sud [49] Langenfeld [50]
Nieudokumentowany napadowy blok AV u pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa	• Dodatni wynik EPS • Ocena kliniczna	• Prawdopodobne • Podejrzewane	• Ok. 7% po 2 latach • 13,5% po 2 latach • 14% po 5 latach	• B4 [37] • PRESS [51] • Aste [47]
Zespół chorego węzła zatokowego	Ocena kliniczna	Podejrzewane	15% po 5 latach 22% po 5 latach 28% po 5 latach	Sgarbossa [52] DANPACE [53] Langenfeld [50]
Asystolia, bez strukturalnej choroby serca, omdlenie odruchowe prawdopodobne	EKG (standardowe lub długotrwałe monitorowanie)	Wykazane	12% po 2 latach 24% po 3 latach 25% po 2 latach	ISSUE 2 [54] SUP 2 [55] ISSUE 3 [56]
Zespół zatoki szyjnej (postać kardiodepresyjna)	Masaż zatoki szyjnej	Prawdopodobne	10% po roku 11% po 5 latach 16% po 3 latach 16% po 4 latach 20% po 5 latach	Claesson [57] Lopes [58] SUP 2 [55] Brignole [59] Gaggioli [60]
Omdlenie wywołane podczas testu pochyleniowego (postać z asystolią)	Test pochyleniowy	Prawdopodobne	6% po 5 latach 7% po 3 latach 23% po 3 latach 9% po 2 latach	VASIS [61] SYDIT [62] SUP 2 [55] SPAIN [73]
Omdlenie wywołane podczas testu pochyleniowego (postać bez asystolii)	Test pochyleniowy	Możliwe	22% po 1 roku 33% po 6 miesiącach 44% po 1 roku	VPS I [63] VPS II [64] SYNPACE [65]
Niewyjaśnione omdlenie	Próba z ATP	Podejrzewane	23% po 3 latach	ATP Study [66]

ATP — trifosforan adenozyiny; AV — przedsionkowo-komorowy; B4 — *Bradycardia Detection in Bundle Branch Block*; DANPACE — *Danish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial Pacing vs. Dual-chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome*; EKG — elektrokardiogram; EPS — badanie elektrofizjologiczne; ISSUE — *International Study on Syncope of Unknown Etiology*; PRESS — *Prevention of Syncope Through Permanent Cardiac Pacing in Patients with Bifascicular Block*; SUP — *Syncope Unit Project*; SYDIT — *Syncope Diagnosis and Treatment Study*; SYNPACE — *Vasovagal Syncope and Pacing Trial*; VASIS — *Vasovagal Syncope International Study*; VPS — *Vasovagal Pacemaker Study*

^aIdiopatyczny blok AV u pacjentów z małym stężeniem adenozyiny

Dodatkowa tabela 10. Nawroty omdlenia u pacjentów pozostawionych bez leczenia (z wyjątkiem edukacji i modyfikacji stylu życia) po ocenie diagnostycznej

Piśmiennictwo	Etiologia	Liczba omdleń na pacjenta przed oceną diagnostyczną, mediana (IQR) lub średnia \pm SD	Pacjenci z nawrotem omdlenia po ocenie diagnostycznej (%)	Dodatkowe uwagi
Sheldon i wsp. [67]	VVS, ujemny wynik test pochyleniowego	Mediana 3/rok	41% po 2 latach	Bez leczenia
Sheldon i wsp. [67]	VVS, dodatni wynik testu pochyleniowego	Mediana 4/rok	37% po 2 latach	Bez leczenia
VPS I [63]	VVS, dodatni wynik testu pochyleniowego	6 (3–40) w poprzedzającym roku	70% po 1 roku	Bez leczenia
PC-Trial [68]	VVS, dodatni lub ujemny wynik testu pochyleniowego	3 (2–5) w poprzedzających 2 latach	51% po 14 miesiącach (zmniejszenie rocznego obciążenia o 80%)	Edukacja, modyfikacja stylu życia
Aydin i wsp. [69]	VVS, dodatni lub ujemny wynik testu pochyleniowego	4,2 \pm 0,4	27% po 2 latach (zmniejszenie miesięcznego obciążenia o 77%)	Edukacja, modyfikacja stylu życia
VASIS-Etilefrine [70]	VVS, dodatni wynik testu pochyleniowego	4 (3–17) w poprzedzających 2 latach	24% po 1 roku	Podawanie placebo
POST [71]	VVS, dodatni wynik testu pochyleniowego	3 (1–6) w poprzedzającym roku	35% po 1 roku	Podawanie placebo
Madrid i wsp. [72]	VVS, dodatni wynik testu pochyleniowego	Mediana 3/rok	46% po 1 roku	Podawanie placebo
VPS II [64]	VVS, dodatni wynik testu pochyleniowego	4 (3–12) w poprzedzającym roku	40% po 6 miesiącach	Leczenie pozorowane (wyłączony stymulator)
SYNPACE [65]	VVS, dodatni wynik testu pochyleniowego	4 (3–6) w poprzedzających 6 miesiącach	44% po 1 roku	Leczenie pozorowane (wyłączony stymulator)
VASIS [61]	Omdlenie odruchowe — typ kardiodepresyjny, dodatni wynik testu pochyleniowego	3 (3–4,5) w poprzedzających 2 latach	50% po 2 latach	Bez leczenia
SPAIN [73]	VVS — typ kardiodepresyjny, dodatni wynik testu pochyleniowego	> 5 w ciągu całego życia	46% po 2 latach	Leczenie pozorowane (wyłączony stymulator)
Solari i wsp. [74]	Zespół zatoki szyjnej	0,5 (0–1)/rok	0 (0–0)/rok (zmniejszenie obciążenia o 87%)	Bez leczenia
SUP 2 [55]	Omdlenie odruchowe	3 (2–4) w poprzedzających 2 latach	33% po 2 latach (zmniejszenie rocznego obciążenia o 85%)	ILR
ISSUE 2 [54]	Omdlenie odruchowe	4 (3–5) w poprzedzających 2 latach	49% po 2 latach	ILR
ISSUE 3 [56]	Omdlenie odruchowe	5 (3–6) w poprzedzających 2 latach	57% po 2 latach	Leczenie pozorowane (wyłączony stymulator)
PICTURE [75]	Niewyjaśnione omdlenie	Mediana 4 w poprzedzających 2 latach	36% po 1 roku	ILR
Donateo i wsp. [76]	Niewyjaśnione omdlenie, dodatni wynik próby z zastosowaniem ATP	3 (2–5) w poprzedzającym roku	50% po 18 miesiącach	ILR
ATP Study [66]	Niewyjaśnione omdlenie, dodatni wynik próby z ATP	Brak danych	69% po 2 latach	Leczenie pozorowane (wyłączony stymulator)



Dodatkowa tabela 10 (cd.). Nawroty omdlenia u pacjentów pozostawionych bez leczenia (z wyjątkiem edukacji i modyfikacji stylu życia) po ocenie diagnostycznej

Piśmiennictwo	Etiologia	Liczba omdleń na pacjenta przed oceną diagnostyczną, mediana (IQR) lub średnia \pm SD	Pacjenci z nawrotem omdlenia po ocenie diagnostycznej (%)	Dodatkowe uwagi
ISSUE [77]	Niewyjaśnione omdlenie, strukturalna choroba serca	2 (1–4) w poprzedzających 2 latach	19% po 15 miesiącach	ILR
ISSUE [36]	Omdlenie kardiogenne, blok odnogi pęczka Hisa	3 (2–4) w poprzedzających 2 latach	48% po 15 miesiącach	ILR
B4 [37]	Omdlenie kardiogenne, blok odnogi pęczka Hisa	2 (1–3) w poprzedzających 6 miesiącach	33% po 19 miesiącach	ILR
PRESS [51]	Omdlenie kardiogenne, blok odnogi pęczka Hisa	1 (1–2) w poprzedzających 6 miesiącach	14% po 2 latach	Leczenie pozorowane (wyłączony stymulator)
THEOPACE [78]	Zespół chorego węzła zatokowego	3,2 \pm 4,3	30% po 4 latach	Bez leczenia

ATP — trifosforan adenozyliny; B4 — *Bradycardia Detection in Bundle Branch Block*; ILR — wszczepialny pętlowy rejestrator EKG; IQR — rozstęp międzykwartylowy; ISSUE — *International Study on Syncope of Unknown Etiology*; PC-Trial — *Physical Counterpressure Manoeuvres Trial*; PICTURE — *Place of Reveal In the Care Pathway and Treatment of Patients with Unexplained Recurrent Syncope*; POST — *Prevention of Syncope Trial*; PRESS — *Prevention of Syncope Through Permanent Cardiac Pacing in Patients with Bifascicular Block*; SD — odchylenie standardowe; SUP — *Syncope Unit Project*; SYNPACE — *Vasovagal Syncope and Pacing Trial*; THEOPACE — *The Effects of Oral Theophylline and of a Permanent Pacemaker on the Symptoms and Complications of Sick Sinus Syndrome*; VASIS — *Vasovagal Syncope International Study*; VPS — *Vasovagal Pacemaker Study*; VVS — omdlenie wazowagalne

Komentarz do powyższej tabeli

Często obserwuje się, że częstość występowania nawrotów omdleń zmniejsza się samoistnie po dokonaniu oceny klinicznej, nawet jeżeli nie zastosowano swoistego leczenia. Ogółem u > 50% pacjentów z nawracającymi epizodami omdleń w ciągu poprzedzających 1–2 lat nie obserwuje się nawrotów omdleń w następnych 1–2 latach, a u osób z nawrotami nasilenie omdleń zmniejsza się o > 70% w porównaniu z wcześniejszym okresem. To zmniejszenie częstości występowania omdleń wydaje się wyraźniejsze, kiedy nie ma jednoznacznego anatomicznego substratu omdleń, jak w przypadku omdlenia odruchowego i omdlenia o niewyjaśnionej przyczynie. Przyczyny tego zmniejszenia częstości występowania omdleń nie są znane. Zaproponowano kilka potencjalnych wytłumaczeń klinicznych, statystycznych oraz psychologicznych i wszystkie one prawdopodobnie odgrywają pewną rolę. Najbardziej prawdopodobnym powodem tego zmniejszenia częstości występowania omdleń są zapewne **efekty edukacji i uspokojenia**. Dzięki ocenie diagnostycznej pacjent rozumie mechanizm omdlenia i został poinstruowany, jak rozpoznawać objawy prodromalne i czynniki wywołujące, a więc uczy się, jak zapobiegać nawrotom lub ograniczać następstwa utraty przytomności. Z efektem edukacji i uspokojenia ściśle związany jest **efekt oczekiwania** (*expectancy effect*) [79–81]. Efekt **oczekiwania ze strony pacjenta** jest formą reaktywności występującą podczas leczenia zachowawczego, kiedy pacjent oczekuje danego wyniku leczenia, co nieświadomie wpływa na te wyniki,

lub podaje oczekiwany wynik leczenia. Efekt oczekiwania ze strony lekarza polega na tym, że lekarz świadomie lub nieświadomie wpływa na zachowanie pacjenta. Występowanie efektu oczekiwania w przypadku omdleń może być tylko domniemane. Efekt oczekiwania w związku z leczeniem pozorowanym lub stosowaniem placebo wydaje się jednak niewielki, o ile w ogóle występuje, ponieważ w kontrolowanych próbach klinicznych przedstawionych w dodatkowej tabeli 10 częstość występowania nawrotów omdleń podczas stosowania leczenia pozorowanego lub placebo nie różniła się od częstości występowania nawrotów omdleń podczas niestosowania leczenia [82]. Zaproponowano wreszcie dwa czysto statystyczne wytłumaczenia. Jednym z nich jest **efekt regresji do średniej** [83]. Wiadomo, że występowanie nawrotów omdleń nie jest stałe, ale ulega fluktuacjom w czasie, ze szczytem występowania w momencie oceny wstępnej (średnia przed testem). Jeżeli zmienna ma wartość ekstremalną w momencie pierwszego pomiaru, to podczas drugiego pomiaru jej wartość będzie bardziej zbliżona do przeciętnej (średnia po teście). Nawet w przypadku niezastosowania żadnego leczenia częstość występowania omdleń u pacjentów objętych nadzorem ulegnie zatem regresji do średniej [84, 85]. Drugim wytłumaczeniem jest rozkład Poissona. U pacjentów z często nawracającymi omdleniami wazowagalnymi dni występowania omdleń były losowo rozłożone w czasie, z łatwymi do zidentyfikowania i idiosynkratycznymi stałymi częstości występowania, które ściśle pasują do rozkładu Poissona [86].

Piśmiennictwo

1. Olde Nordkamp LRA, van Dijk N, Ganzeboom KS, et al. Syncope prevalence in the ED compared to general practice and population: a strong selection process. *Am J Emerg Med.* 2009; 27(3): 271–279, doi: [10.1016/j.ajem.2008.02.022](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2008.02.022), indexed in Pubmed: [19328369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19328369/).
2. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, et al. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol.* 2005; 96(10): 1431–1435, doi: [10.1016/j.amjcard.2005.07.047](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.047), indexed in Pubmed: [16275193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275193/).
3. Ungar A, Mussi C, Del Rosso A, et al. Italian Group for the Study of Syncope in the Elderly. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54(10): 1531–1536, doi: [10.1111/j.1532-5415.2006.00891.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00891.x), indexed in Pubmed: [17038070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17038070/).
4. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002; 347(12): 878–885, doi: [10.1056/NEJ-Moa012407](https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa012407), indexed in Pubmed: [12239256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12239256/).
5. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J.* 2000; 21(11): 935–940, doi: [10.1053/ehj.1999.1910](https://doi.org/10.1053/ehj.1999.1910), indexed in Pubmed: [10806018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10806018/).
6. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, et al. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. *Am J Med.* 2001; 111(3): 177–184, doi: [10.1016/s0002-9343\(01\)00797-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00797-5), indexed in Pubmed: [11530027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11530027/).
7. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, et al. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J.* 2002; 23(10): 815–820, doi: [10.1053/ehj.2001.2975](https://doi.org/10.1053/ehj.2001.2975), indexed in Pubmed: [12009722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12009722/).
8. Disertori M. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace.* 2003; 5(3): 283–291, doi: [10.1016/s1099-5129\(03\)00049-7](https://doi.org/10.1016/s1099-5129(03)00049-7).
9. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(7): 1921–1928, doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01241-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01241-4), indexed in Pubmed: [11401133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11401133/).
10. Chen LY, Gersh BJ, Hodge DO, et al. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(4): 414–420, doi: [10.4065/78.4.414](https://doi.org/10.4065/78.4.414), indexed in Pubmed: [12683693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12683693/).
11. Shen WK, Decker WW, Smars PA, et al. Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation.* 2004; 110(24): 3636–3645, doi: [10.1161/01.CIR.0000149236.92822.07](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000149236.92822.07), indexed in Pubmed: [15536093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15536093/).
12. Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, et al. Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 (EGSYS-2) GROUP. Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. *Europace.* 2006; 8(8): 644–650, doi: [10.1093/europace/eul071](https://doi.org/10.1093/europace/eul071), indexed in Pubmed: [16864618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16864618/).
13. Ammirati F, Colaceci R, Cesario A, et al. Management of syncope: clinical and economic impact of a Syncope Unit. *Europace.* 2008; 10(4): 471–476, doi: [10.1093/europace/eun061](https://doi.org/10.1093/europace/eun061), indexed in Pubmed: [18364373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18364373/).
14. Quinn J, McDermott D, Stiell I, et al. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med.* 2006; 47(5): 448–454, doi: [10.1016/j.annemergmed.2005.11.019](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2005.11.019), indexed in Pubmed: [16631985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631985/).
15. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med.* 1997; 29(4): 459–466, doi: [10.1016/s0196-0644\(97\)70217-8](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(97)70217-8), indexed in Pubmed: [9095005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9095005/).
16. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, et al. OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio) Study Investigators. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J.* 2003; 24(9): 811–819, indexed in Pubmed: [12727148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727148/).
17. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart.* 2008; 94(12): 1620–1626, doi: [10.1136/hrt.2008.143123](https://doi.org/10.1136/hrt.2008.143123), indexed in Pubmed: [18519550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519550/).
18. Reed M, Newby D, Coull A, et al. The ROSE (Risk Stratification of Syncope in the Emergency Department) Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 55(8): 713–721, doi: [10.1016/j.jacc.2009.09.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.049).
19. Thiruganasambandamoorthy V, Kwong K, Wells GA, et al. Development of the Canadian Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. *CMAJ.* 2016; 188(12): E289–E298, doi: [10.1503/cmaj.151469](https://doi.org/10.1503/cmaj.151469), indexed in Pubmed: [27378464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27378464/).
20. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J.* 2006; 27(1): 76–82, doi: [10.1093/eurheartj/ehf647](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf647), indexed in Pubmed: [16272210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16272210/).
21. Costantino G, Perego F, Dipaola F, et al. STePS Investigators. Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(3): 276–283, doi: [10.1016/j.jacc.2007.08.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.059), indexed in Pubmed: [18206736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18206736/).
22. Ungar A, Tesi F, Chisciotti VM, et al. Assessment of a structured management pathway for patients referred to the Emergency Department for syncope: results in a tertiary hospital. *Europace.* 2016; 18(3): 457–462, doi: [10.1093/europace/euv106](https://doi.org/10.1093/europace/euv106), indexed in Pubmed: [25976905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25976905/).
23. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, et al. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med.* 2004; 43(2): 224–232, doi: [10.1016/S0196064403008230](https://doi.org/10.1016/S0196064403008230), indexed in Pubmed: [14747812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747812/).
24. Grossman SA, Fischer C, Lipsitz LA, et al. Predicting adverse outcomes in syncope. *J Emerg Med.* 2007; 33(3): 233–239, doi: [10.1016/j.jemermed.2007.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.04.001), indexed in Pubmed: [17976548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17976548/).
25. Birnbaum A, Esses D, Bijur P, et al. Failure to validate the San Francisco Syncope Rule in an independent emergency department population. *Ann Emerg Med.* 2008; 52(2): 151–159, doi: [10.1016/j.annemergmed.2007.12.007](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2007.12.007), indexed in Pubmed: [18282636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18282636/).
26. Sun BC, Mangione CM, Merchant G, et al. External validation of the San Francisco Syncope Rule. *Ann Emerg Med.* 2007; 49(4): 420–7, 427.e1, doi: [10.1016/j.annemergmed.2006.11.012](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.11.012), indexed in Pubmed: [17210201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210201/).
27. Schladenhaufen R, Feilinger S, Pollack M, et al. Application of San Francisco Syncope Rule in elderly ED patients. *Am J Emerg Med.* 2008; 26(7): 773–778, doi: [10.1016/j.ajem.2007.10.042](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.10.042), indexed in Pubmed: [18774041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774041/).
28. Daccarett M, Jetter TL, Wasmund SL, et al. Syncope in the emergency department: comparison of standardized admission criteria with clinical practice. *Europace.* 2011; 13(11): 1632–1638, doi: [10.1093/europace/eur201](https://doi.org/10.1093/europace/eur201), indexed in Pubmed: [21757485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21757485/).
29. Thiruganasambandamoorthy V, Hess EP, Turko E, et al. Outcomes in Canadian emergency department syncope patients—are we doing a good job? *J Emerg Med.* 2013; 44(2): 321–328, doi: [10.1016/j.jemermed.2012.06.028](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.06.028), indexed in Pubmed: [23218198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23218198/).
30. Thiruganasambandamoorthy V, Taljaard M, Stiell IG, et al. Emergency department management of syncope: need for standardization and improved risk stratification. *Intern Emerg Med.* 2015; 10(5): 619–627, doi: [10.1007/s11739-015-1237-1](https://doi.org/10.1007/s11739-015-1237-1), indexed in Pubmed: [25918108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918108/).
31. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation.* 2001; 104(1): 46–51, doi: [10.1161/01.cir.104.1.46](https://doi.org/10.1161/01.cir.104.1.46), indexed in Pubmed: [11435336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435336/).
32. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J.* 2006; 27: 351–356.
33. Da Costa A, Defaye P, Romeyer-Bouchard C, et al. Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: a randomized multicentre prospective study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106(3): 146–154, doi: [10.1016/j.acvd.2012.12.002](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.002), indexed in Pubmed: [23582676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582676/).
34. Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, et al. FRESH investigators. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). *Arch Cardiovasc Dis.* 2014; 107(10): 546–552, doi: [10.1016/j.acvd.2014.05.009](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.05.009), indexed in Pubmed: [25241220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25241220/).
35. Sulke N, Sugihara C, Hong P, et al. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial. *Europace.* 2016; 18(6): 912–918, doi: [10.1093/europace/euv228](https://doi.org/10.1093/europace/euv228), indexed in Pubmed: [26462702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462702/).

36. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation*. 2001; 104(17): 2045–2050, indexed in Pubmed: [11673344](#).
37. Moya A, García-Civera R, Croci F, et al. Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J*. 2011; 32(12): 1535–1541, doi: [10.1093/eurheartj/ehr071](#), indexed in Pubmed: [21444367](#).
38. Simpson CS, Barlow MA, Krahn AD, et al. Recurrent seizure diagnosed by the insertable loop recorder. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000; 4(3): 475–479, indexed in Pubmed: [11046185](#).
39. Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, et al. Differentiation of convulsive syncope from epilepsy with an implantable loop recorder. *Int J Med Sci*. 2009; 6(6): 296–300, doi: [10.7150/ijms.6.296](#), indexed in Pubmed: [19774199](#).
40. Zaidi A, Clough P, Cooper P, et al. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(1): 181–184, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)00700-2](#), indexed in Pubmed: [10898432](#).
41. Ho RT, Wicks T, Wyeth D, et al. Generalized tonic-clonic seizures detected by implantable loop recorder devices: diagnosing more than cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2006; 3(7): 857–861, doi: [10.1016/j.hrthm.2006.03.026](#), indexed in Pubmed: [16818222](#).
42. Petkar S, Hamid T, Iddon P, et al. Prolonged implantable electrocardiographic monitoring indicates a high rate of misdiagnosis of epilepsy—REVERSE study. *Europace*. 2012; 14(11): 1653–1660, doi: [10.1093/europace/eus185](#), indexed in Pubmed: [22753867](#).
43. Maggi R, Rafanelli M, Ceccofiglio A, et al. Additional diagnostic value of implantable loop recorder in patients with initial diagnosis of real or apparent transient loss of consciousness of uncertain origin. *Europace*. 2014; 16(8): 1226–1230, doi: [10.1093/europace/euu051](#), indexed in Pubmed: [24668513](#).
44. Armstrong VL, Lawson J, Kamper AM, et al. The use of an implantable loop recorder in the investigation of unexplained syncope in older people. *Age Ageing*. 2003; 32(2): 185–188, doi: [10.1093/ageing/32.2.185](#), indexed in Pubmed: [12615562](#).
45. Ryan DJ, Nick S, Colette SM, et al. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safepace 2). *Heart*. 2010; 96(5): 347–351, doi: [10.1136/hrt.2009.176206](#), indexed in Pubmed: [19933747](#).
46. Bhangu J, McMahon CG, Hall P, et al. Long-term cardiac monitoring in older adults with unexplained falls and syncope. *Heart*. 2016; 102(9): 681–686, doi: [10.1136/heartjnl-2015-308706](#), indexed in Pubmed: [26822427](#).
47. Aste M, Oddone D, Donato P, et al. Syncope in patients paced for atrioventricular block. *Europace*. 2016; 18(11): 1735–1739, doi: [10.1093/europace/euv425](#), indexed in Pubmed: [26851815](#).
48. Brignole M, Deharo JC, De Roy L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(2): 167–173, doi: [10.1016/j.jacc.2010.12.045](#), indexed in Pubmed: [21570228](#).
49. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, et al. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace*. 2007; 9(5): 312–318, doi: [10.1093/europace/eum020](#), indexed in Pubmed: [17376795](#).
50. Langenfeld H, Grimm W, Maisch B, et al. Course of symptoms and spontaneous ECG in pacemaker patients: a 5-year follow-up study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988; 11(12): 2198–2206, doi: [10.1111/j.1540-8159.1988.tb05986.x](#), indexed in Pubmed: [2463607](#).
51. Santini M, Castro A, Giada F, et al. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6(1): 101–107, doi: [10.1161/CIRCEP.112.975102](#), indexed in Pubmed: [23390123](#).
52. Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, et al. Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992; 15(11 Pt 2): 2055–2060, doi: [10.1111/j.1540-8159.1992.tb03021.x](#), indexed in Pubmed: [1279599](#).
53. Ng Kam Chuen MJ, Kirkfeldt RE, Andersen HR, et al. Syncope in paced patients with sick sinus syndrome from the DANPACE trial: incidence, predictors and prognostic implication. *Heart*. 2014; 100(11): 842–847, doi: [10.1136/heartjnl-2013-304976](#), indexed in Pubmed: [24711481](#).
54. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 2006; 27(9): 1085–1092, doi: [10.1093/eurheartj/ehi842](#), indexed in Pubmed: [16569653](#).
55. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, et al. Syncope Unit Project 2 (SUP 2) investigators. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. *Europace*. 2016; 18(9): 1427–1433, doi: [10.1093/europace/euv343](#), indexed in Pubmed: [26612880](#).
56. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012; 125(21): 2566–2571, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082313](#), indexed in Pubmed: [22565936](#).
57. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, et al. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace*. 2007; 9(10): 932–936, doi: [10.1093/europace/eum180](#), indexed in Pubmed: [17823136](#).
58. Lopes R, Gonçalves A, Campos J, et al. The role of pacemaker in hypersensitive carotid sinus syndrome. *Europace*. 2011; 13(4): 572–575, doi: [10.1093/europace/euq455](#), indexed in Pubmed: [21169606](#).
59. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, et al. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol*. 1992; 69(12): 1039–1043, doi: [10.1016/0002-9149\(92\)90860-2](#), indexed in Pubmed: [1561975](#).
60. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, et al. A positive response to head-up tilt testing predicts syncopal recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. *Am J Cardiol*. 1995; 76(10): 720–722, doi: [10.1016/s0002-9149\(99\)80207-0](#), indexed in Pubmed: [7572635](#).
61. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-Chamber Pacing in the Treatment of Neurally Mediated Tilt-Positive Cardioinhibitory Syncope: Pacemaker Versus No Therapy: A Multicenter Randomized Study. *Circulation*. 2000; 102(3): 294–299, doi: [10.1161/01.cir.102.3.294](#).
62. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, et al. Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation*. 2001; 104(1): 52–57, doi: [10.1161/hc2601.091708](#), indexed in Pubmed: [11435337](#).
63. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, et al. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(1): 16–20, indexed in Pubmed: [9935002](#).
64. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289(17): 2224–2229, doi: [10.1001/jama.289.17.2224](#), indexed in Pubmed: [12734133](#).
65. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al. Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004; 25(19): 1741–1748, doi: [10.1016/j.ehj.2004.06.031](#), indexed in Pubmed: [15451153](#).
66. Flammang D, Church TR, De Roy L, et al. ATP Multicenter Study. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation*. 2012; 125(1): 31–36, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022855](#), indexed in Pubmed: [22086879](#).
67. Sheldon R, Rose S, Koshman ML. Comparison of patients with syncope of unknown cause having negative or positive tilt-table tests. *Am J Cardiol*. 1997; 80(5): 581–585, doi: [10.1016/s0002-9149\(97\)00425-6](#), indexed in Pubmed: [9294985](#).

68. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. PC-Trial Investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(8): 1652–1657, doi: [10.1016/j.jacc.2006.06.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.059), indexed in Pubmed: [17045903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17045903/).
69. Aydin MA, Mortensen K, Salukhe TV, et al. A standardized education protocol significantly reduces traumatic injuries and syncope recurrence: an observational study in 316 patients with vasovagal syncope. *Europace*. 2012; 14(3): 410–415, doi: [10.1093/europace/eur341](https://doi.org/10.1093/europace/eur341), indexed in Pubmed: [22048993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22048993/).
70. Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation*. 1999; 99(11): 1452–1457, doi: [10.1161/01.cir.99.11.1452](https://doi.org/10.1161/01.cir.99.11.1452), indexed in Pubmed: [10086969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10086969/).
71. Sheldon R, Connolly S, Rose S, et al. POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation*. 2006; 113(9): 1164–1170, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535161](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535161), indexed in Pubmed: [16505178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505178/).
72. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(2): 554–559, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)01155-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01155-4), indexed in Pubmed: [11216978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11216978/).
73. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-Chamber Pacing With Closed Loop Stimulation in Recurrent Reflex Vasovagal Syncope: The SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(14): 1720–1728, doi: [10.1016/j.jacc.2017.08.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.026), indexed in Pubmed: [28958328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28958328/).
74. Solari D, Maggi R, Oddone D, et al. Clinical context and outcome of carotid sinus syndrome diagnosed by means of the 'method of symptoms'. *Europace*. 2014; 16(6): 928–934, doi: [10.1093/europace/eut283](https://doi.org/10.1093/europace/eut283), indexed in Pubmed: [24058183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24058183/).
75. Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, et al. PICTURE Study Investigators. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace*. 2011; 13(2): 262–269, doi: [10.1093/europace/euq418](https://doi.org/10.1093/europace/euq418), indexed in Pubmed: [21097478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21097478/).
76. Donato P, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(1): 93–98, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)02621-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02621-9), indexed in Pubmed: [12570950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12570950/).
77. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation*. 2002; 105(23): 2741–2745, doi: [10.1161/01.cir.0000018125.31973.87](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000018125.31973.87), indexed in Pubmed: [12057988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057988/).
78. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation*. 1997; 96(1): 260–266, doi: [10.1161/01.cir.96.1.260](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.1.260), indexed in Pubmed: [9236443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9236443/).
79. Sud S, Massel D, Klein GJ, et al. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. *Am J Med*. 2007; 120(1): 54–62, doi: [10.1016/j.amjmed.2006.05.046](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.046), indexed in Pubmed: [17208080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17208080/).
80. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis*. 1979; 32(1-2): 51–63, doi: [10.1016/0021-9681\(79\)90012-2](https://doi.org/10.1016/0021-9681(79)90012-2), indexed in Pubmed: [447779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/447779/).
81. Kantowitz BH, Roediger HL, Elmes DG. *Experimental Psychology*. Boston: Cengage Learning. : p371.
82. Brignole M, Sutton R. Pacing for neurally mediated syncope: is placebo powerless? *Europace*. 2007; 9(1): 31–33, doi: [10.1093/europace/eul169](https://doi.org/10.1093/europace/eul169), indexed in Pubmed: [17224419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17224419/).
83. Connolly SJ. Permanent pacemaker therapy for neurally mediated syncope. *Circulation*. 2012; 125(21): 2552–2553, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.109280](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.109280), indexed in Pubmed: [22565938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22565938/).
84. Stigler SM. Regression towards the mean, historically considered. *Stat Methods Med Res*. 1997; 6(2): 103–114, doi: [10.1177/096228029700600202](https://doi.org/10.1177/096228029700600202), indexed in Pubmed: [9261910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9261910/).
85. Chiolerio A, Paradis G, Rich B, et al. Assessing the Relationship between the Baseline Value of a Continuous Variable and Subsequent Change Over Time. *Front Public Health*. 2013; 1: 29, doi: [10.3389/fpubh.2013.00029](https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00029), indexed in Pubmed: [24350198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24350198/).
86. Sahota IS, Maxey C, Pournazari P, et al. Clusters, Gaps, and Randomness: Vasovagal Syncope Recurrence Patterns. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3(9): 1046–1053, doi: [10.1016/j.jacep.2017.02.008](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.02.008), indexed in Pubmed: [29759709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759709/).